

Do Sorodiagnostico da Gravidez

pelo

DR. ARTHUR MOSES.

(Assistente)

Ueber die Serumdiagnose der Schwangerschaft

von

DR. ARTHUR MOSES

Assistenten am Institute.

Embora seja grande o numero de trabalhos publicados sobre a reacção de **ABDERHALDEN** e haja concordancia da maioria dos pesquisadores, que seguiram á risca a tecnica estabelecida pelo autor, em louvar lhe o alto valor pratico, o aparecimento de vozes isoladas, negando-lhe base scientifica ou valor diagnostico justifica a publicação dos resultados que obtivemos em limitado numero de ensaios.

ABDERHALDEN, querendo verificar, se de determinados organs passam para o sangue substancias celulares e se o organismo reaje com a produção de fermentos de protecção, encontrou, para as pesquisas, magnifico campo na gravidez, em que **SCHMORL**, **VOIT** e **WEICHARDT** assinalaram a passagem de epitelio do corion para a circulação geral. Com o denominado metodo otico e pela dialise conseguiu mostrar que no soro de mulheres gravidas se encontra um fermento capaz de desdobrar albumina placentaria ao passo que nunca verificon fato identico com soro testemunha. Sómente, quando a um frag-

Wiewohl die Zahl der ueber die Reaktio von **Abderhalden** veroeffentlichten Arbeiten schon bedeutend ist und die Mehrzahl der Untersucher, welche die Technik des Entdeckers genau befolgten, uebereinstimmend den grossen praktischen Wert der Reaktio loben, so sind doch vereinzelt Stimmen laut geworden, welche ihr die wissenschaftliche Begrueudung oder den diagnostischen Wert absprechen. Es erscheint mir deshalb gerechtfertigt, die Resultate mitzuteilen, welche ich bei einer beschaenkten Anzahl von Versuchen erhielt.

Bei dem Bestreben zu ergruenden, ob von bestimmten Organen Zellbestandteile ins Blut uebergehen und ob der Organismus durch Bildung von Schutzstoffen darauf reagiert, fand **ABDERHALDEN** in der Schwangerschaft ein ausgezeichnetes Versuchsfeld, da bei derselben nach **SCHMORL**, **VOIT** und **WEICHARDT** Chorionepithelien in den allgemeinen Kreislauf uebertreten. Mit der optischen Methode und durch Anwendung der Dialyse gelang es ihm nachzuweisen,

mento de placenta coagulado se adiciona soro de gravídica é que se consegue no dialisado verificar por processos sensíveis produtos de desdobraimento da albumina.

Repetidos os ensaios substituindo a placenta por fragmentos de outro orgam e registados nestas condições resultados negativos, estava aberto o caminho para o sorodiagnostico da prenhez e provada a circulação no sangue de produtos extranhos de origem placentaria e consequente formação de anticorpos especificos. Desde o oitavo dia de prenhez, até quatorze dias depois de eliminada a placenta a reação presta á clinica excelentes resultados.

Não só na obstetricia, facilitando, por exemplo, o diagnostico diferencial entre tumor e gravidez extrauterina, mas ainda em processos patolojicos diversos tem applicação a reação de ABDERHALDEN que hoje, depois de verificada a especificidade dos fermentos protetores, constitue antes um sorodiagnostico das funções organicas. Se um soro desdobra exclusivamente dada proteina organica e se o soro testemunha não o consegue fazer, é licito dai concluir que o organismo reaje com a formação de anticorpos especificos á passagem para a circulação de substancias extranhas de origem celular. Assim pode-se atribuir ao dado orgam a responsabilidade da alteração funcional que se trazid por um quadro morbido.

Na molestia de BASEDOW, LAMPE, em psicoses, FAUSNER e WEGENER, ARNDT, KAFKA, MAAS e outros encarregaram se de provar o valor destas verificações. O diagnostico de neoplasmas, a distincção biologica dos carcinomas e sarcomas constituem outros corolarios brilhantes desta nova aquisição científica.

Se por um lado, são quasi unanimes os louvores ao resultado pratico colhido, por outro, concordam os pesquisadores em lamentar a dificuldade de tecnica, a necessidade de extremo cuidado e as multiplas causas de erro que podem falsear o resultado.

A primeira dificuldade se apresenta no preparo da placenta que serve para a reação.

dass das Serum schwangerer Frauen ein Ferment enthaelt, welches im Stande ist, Plazentarpepton zu spalten, waehrend er mit dem Serum von Zeugen niemals eine aehnliche Wirkung beobachtete. Nur wenn den gekochten Plazentastuecken Serum von Schwangeren zugesetzt wird, kann man durch empfindliche Methoden im Dialysat Spaltungsprodukte des Peptones nachweisen.

Nach einer Wiederholung der Versuche, waehrend die Plazenta durch andere Organstuecke ersetzt wurde, wobei stets negative Resultate verzeichnet wurde, war der Weg fuer eine Serodiagnose der Schwangerschaft gefunden und der Nachweis geliefert, dass im Blute aus der Plazenta stammende fremde Produkte zirkulieren und in Folge dessen spezifische Antikoerper gebildet werden. Vom achten Tage der Schwangerschaft bis 14 Tage nach Ausstossung der Plazenta giebt die Reaktion in der Praxis vorzuegliche Resultate.

Die ABDERHALDENsche Reaktion findet nicht nur in der Geburtshilfe, z. B. bei der Differentialdiagnose zwischen Tumor und Extrauterinschwangerschaft, sondern auch sonst bei verschiedenen pathologischen Prozessen ihre Anwendung und bildet jetzt, nach Feststellung der Spezifizitaet der Schutzfermente, eher eine Serumdiagnose organischer Funktionen. Wenn ein Serum ausschliesslich ein bestimmtes Organprotein spaltet, waehrend ein Vergleichsserum dies nicht vermag, ist der Schluss gestattet, dass der Organismus mit der Bildung von spezifischen Antikoerpern auf den Uebertritt fremder Zellsubstanzen in den Blutkreislauf antwortet. Man kann daher diesem Organe die Verantwortlichkeit fuer eine Funktionsstoerung, welche sich durch ein gewisses Krankheitsbild aeußert, zuschreiben.

Den Wert dieser Versuche zu erweisen, versuchten LAMPE bei BASEDOWscher Krankheit, bei Psychosen FAUSNER und WEGENER, ARNDT, KAFKA, MAAS und andere.

Die diagnose von Neubildungen, die biologische Unterscheidung von Karzinomen und Sarkomen bilden andere hervorragende Nutzenwendungen dieser neuen wissenschaftlichen Errungenschaft.

É necessario retirar todo o sangue, que em quantidade grande nela se encontra.

GOUDSMIT recomenda lavar a placenta com agua oxijenada que não destroe a albumina placentaria; SCHLIMPERT e HENDRY aconselham lavar os fragmentos com solução fisiologica a 0,9% e passal-os depois em agua corrente, para retirar o sal.

Em nossos ensaios a placenta era lavada em agua corrente até que na agua de lavagem não se pudesse mais verificar vestigio de sangue.

Lançados em agua fervendo os fragmentos da placenta assim preparada, mantinhamos durante 15 minutos a fervura para então decantar, adicionar nova agua e de novo ferver por igual espaço de tempo. Com a agua de fervura ensaiavamos a reação do biureto e, quando era positiva, procediamos a nova fervura em 10 vezes o volume de agua contendo algumas gotas de acido acetico por litro, e, quando negativa, guardavamos os fragmentos em vidro de boca larga cobrindo os com toluol. Na ocasião de cada ensaio novamente ferviamos os fragmentos até que com a agua de fervura não obtivessemos côr azul em presença de ninhidrina.

ENGELHORN é de opinião que a placenta bem preparada não presta, ás vezes, serviço por mais de oito a dez dias: segundo STANGE e SCHIFF pode se empregar-a durante mezes.

Durante mais de um mez servimos nos de uma mesma placenta com resultado satisfatorio.

Não é menor o cuidado exigido para os dialisadores que devem ser os de numero 579 do fabricante SCHLEICHER e SCHUELL. Destes só nos serviam aqueles, que, experimentados com soro de cavallo ou carneiro ou albumina de ovo, retivessem a albumina e, experimentados com peptona de WITTE deixassem-na passar.

Wenn einerseits die praktischen Erfolge fast einstimmig gepriesen werden, so sind die Untersucher andererseits einig in klagen ueber technische Schwierigkeiten, die Notwendigkeit groesster Sorgfalt und das Bestehen zahlreicher Fehlerquellen, welche das Resultat stoeren koennen.

Die erste Schwierigkeit besteht in der Vorbereitung der Plazenta, welche zum Versuche dient; man muss dabei das ganze Blut entfernen, welches in derselben angehaeuft ist.

GOUDSMIT empfiehlt, die Plazenta mit Wasserstoffsperoxyd zu waschen, welches das Plazentareiwiss nicht zerstoert; SCHLIMPERT und HENDRY raten die Fragmente mit 0,9 % iger physiologischer Kochsalzloesung zu spuelen und sie dann in fliessendes wasser zu bringen, um das Salz su entfernen.

Bei meinen Versuchen wurde die Plazenta so lange in fliessendem Wasser gewaschen, bis man keine Spur von Blut mehr nachweisen konnte. Die so vorbereiteten Stuecke wurden in kochendes Wasser geworfen, welches 15 Minuten auf dem Siedepunkt erhalten wurden; dann wurde abgegossen, neues Wasser zugesetzt und zum zweiten Male eben so lang gekocht. Mit dem zweiten Wasser wurde dann die Biuretprobe gemacht und fals sie positiv ausfiel, wurde nochmals im zehnfachen Volum Wasser gekocht, wobei auf den Liter einige Tropfen Essigsaeure zugesetzt wurden. War das Ergebniss negativ, so wurden die Stuecke, mit Toluol bedeckt, in einem weithalsigen Glase aufbewahrt. Bei jedem Versuche wurden die Stuecke aufs Neue gekocht, bis das Kochwasser mit Ninhydrin keine blaue Faerbung zeigte.

ENGELHORN ist der Ansicht, dass die richtig zubereitete Plazenta manchmal nur 8-10 Tage brauchbar bleibe; dagegen koennte sie nach STANGE und SCHIFF monatelang benutzt werden. Ich habe dieselbe Plazenta laenger als einen Monat mit befriedigenden Resultate angewandt.

Auf die Dialysatoren muss eben so viel Sorgfalt verwendet werden; es sollte Nummer 579 von SCHLEICHER und SCHUELL gewaecht werden. Davon dienen nur solche, welche mit Pferde- oder Hammelserum oder mit Eiereiwiss beschickt, das Eiweiss zurueck-

O soro, em que se faz a pesquisa, deve ser, claro, sem vestígio de sangue ou hemoglobina, não havendo necessidade de aquecê-lo como o fazem alguns pesquisadores.

Verificados os elementos e preparado o material esterilizado, tomamos cinco dialisadores, colocando-os em provetes com vinte centímetros cúbicos de água destilada. Recebia o primeiro uma grama de placenta e dois de soro de mulher grávida; o segundo 2cc. de soro; o terceiro uma grama de placenta e 1cc. de soro; o quarto 1cc de soro e finalmente o quinto uma grama de placenta e 2cc. de soro testemunha. Líquidos externo e interno eram cobertos por toluol. Depois de 16 horas de estufa em temperatura de 37 graus retiramos com pipeta 10cc. da água destilada para então adicionar 0,2cc de solução a 1% de ninhidrina. Os tubos assim preparados eram mantidos durante um minuto em água fervendo, procedendo-se á leitura do resultado meia hora depois. Se os tubos testemunhas estiverem incolores ou amarelados e azues os outros, é positivo o resultado; quando incolores os ultimos, é negativo o resultado. Nunca aceitamos como indicador de reação positiva a tonalidade violacea que ás vezes se observa.

Pode-se, tambem, avaliar o resultado pela reação do biureto, porem na maioria dos casos recorrimos á ninhidrina.

Deve-se tomar sempre a precaução de evitar na estufa, em que se pratica a reação vapores acidos ou alcalinos.

Os dialisadores usados, são durante vinte e quatro horas lavados em água corrente, duas vezes fervidos durante cinco minutos e com pinça esterilizada colocados em vidro tambem esterilizado sob camada de toluol.

Quanto aos resultados obtidos, se não concordaram com os de SCHLIMPERT e HENDRY que registam 100% de resultados positivos na gravidez e 100% negativos nas testemunhas, tambem não se aproximaram

halten, waehrend sie WITTEsches Pepton durchlassen.

Das zu untersuchende Serum soll klar sein und keine Spuren von Blut oder Haemoglobin aufweisen; dagegen ist es unnoetig dasselbe zu erhitzen, wie es einige Untersucher thun.

Nach Pruefung des Untersuchungsmaterials und Sterilisation des Instrumentariums, waehlten wir fuenf Dialysatoren und brachten sie mit je 20 Kzm. Aq. dest. in Reagenzglasern. In das erste kamen 1,0 Plazenta und 2 Kzm. Serum von einer Schwangeren; in das zweite 2 Kzm. Serum; in das dritte 1,0 Plazenta und 1 Kzm. Serum; in das vierte 1 Kzm. Serum und endlich in das fuenfte 1,0 Plazenta und 2 Kzm. eines Kontrollserums. Sowohl die innere, wie die aeuessere Fluessigkeit wurde mit Toluol ueberschichtet. Nach 16 stueendigem Aufenthalte in einem Bruetschranke von 37° entnahm ich mit einer Pipette 10 Kzm. Aq. dest. und fuegte 0,2 Kzm. einer 1 % igen Loesung von Ninhydrin hinzu. Die so beschickten Tuben wurden eine Minute in kochendem Wasser gehalten und die Resultate nach einer halben Stunde abgelesen. Waren die Kontrolltuben farblos oder gelblich und die anderen blau, so galt das Resultat als positiv, waren letztere farblos, als negativ. Der violette Ton, der manchmal beobachtet wird, galt niemals als positives Resultat.

Man kann den Erfolg auch mittelst der Biuretreaktion abschaetzen, doch habe ich mich meistens des Ninhydrins bedient.

Der Bruetschrank, in welchem der Versuch vorgenommen wird, soll immer von alkalischen oder sauren Daempfen frei sein.

Nach dem Gebrauche werden die Dialysatoren waehrend 24 Stunden in fliessendem Wasser gewaschen, zweimal fuenf Minuten lang gekocht und mit sterilisierter Pinzette in ein eben solches Glas gebracht und unter einer Toluolschicht aufbewahrt.

Die erhaltenen Resultate stimmten zwar nicht mit denjenigen von SCHLIMPERT und HENDRY ueberein, bei welchen bei Schwangeren 100 % positive, bei den Zeugen 100 % negative Resultate verzeichnet wurden; sie naeherten sich indessen ebensowenig denjenigen von ENGELHORN, der bei Schwangeren 51 % und bei den Zeugen 64 % po-

dos de ENGELHORN que acusa 81% de resultados positivos na gravidez e 64% nas testemunhas. Em 33 mulheres gravidas no periodo, que vae do quinto ao nono mez obtivemos 29 ou 88% de resultados positivos e em 30 testemunhas das quais 10 mulheres (duas com fibroma e outras com afeções cirurjicas e casos de clinica medica como sejam lesões valvulares, aneurisma etc.) e 10 homens, todos casos de clinica medica, tivemos em um homem um resultado positivo.

Atribuimos este resultado antes a um defeito de tecnica.

Procurámos mais tarde repetir a reacção com este soro e diversos dialisadores, acreditando responsavel esta mais frequente causa de erro, porem o doente, que era de clinica hospitalar, não foi mais encontrado.

Continuamos a estudar a questão, publicando observações que possam esclarecer a reacção que encontra adeptos como FRANK e HERMANN, FAUSNER, FRANK e JAUSCH, PFEIFFER, PIORKOWSKI, HENKEL, MURRAY, SCHLIMPERT, HENDRY, DECIO, FERRAI etc. ao passo que os trabalhos de FREUND, BRAHM, ENGELHORN, MEYER e LEONOR MICHAELIS aprsentam resultados desfavoraveis.

Manguinhos, 2 de Abril de 1914.

sitive Resultate angibt. Bei 33 Frauen im 5ten bis 9ten Schwangerschaftsmonat erhielt ich 29 oder 88 % positive Resultate und bei 30 Zeugen, darunter 10 Frauen (zwei mit Fibromen, andere mit chirurgischen oder inneren Leiden, wie Herzfehler, Aneurysmen und dergl.) und 20 maennlichen Patienten mit internen Krankheiten, erhielt ich nur bei einem der Maenner ein positives Resultat, welches ich einem technischen Fehler zuzuschreiben geneigt bin. Ich wollte den Versuch spaeter mit demselben Serum und anderen Dialysatoren wiederholen, allein der Patient, der zur Hospitalpraxis gehoerte, war nicht mehr aufzufinden.

Ich werde fortfahren die Reaktion zu studieren und die Resultate mitzuteilen, welche zur Aufklaerung der Frage nach ihrer Beweiskraft dienen; letztere zaeht zu ihren Anhaengern FRANK und HERMANN, FAUSNER, FRANK und JAUSCH, PFEIFFER, PIORKOWSKI, HENKEL, MURRAY, SCHLIMPERT, DECIO, FERRAI.

Die Arbeiten von FREUND, BRAHM, ENGELHORN, MEYER und LEONOR MICHAELIS ergaben, dagegen unguenstige Resultate.

Manguinhos, den 2ten April 1914.

BIBLIOGRAFIA

Litteratur.

- ABDERHALDEN EMIL 1912 Die optische Methode und das Dialysierverfahren als Methoden zum Studium von Abwehrmassregeln des tierischen Organismus. Die Diagnose der Schwangerschaft bei Mensch und Tier mittelst der genannten Methoden. Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden. Pg 223-230.
- ABDERHALDEN EMIL 1913 Serologische Diagnostik von Organveraenderungen. Deut. Med. Woch N. 4 Pg 2391-2396.
- ABDERHALDEN EMIL 1913 Weiterer Beitrag zur Frage nach den Einfluss des Blutgehaltes der Substrate auf das Ergebniss der Pruefung auf spezifische eingestellte Abwehrfermente mittelst des Dialysierverfahrens. Muench. Med. Woch. N. 50, pg. 2774-2776.
- ABDERHALDEN EMIL 1913 Ueber die diagnostische Bedeutung des Nachweises von auf blutfremde Stoffe eingestellten Fermenten. Deut. Med. Woch. pg. 1386.
- ABDERHALDEN EMIL UND FEDOR ANTON 1913 Ueber Abwehrfermente im Blutserum Schwangeren und Wochnerinnen, die auf Milchzucker eingestellt sind. Muench Med. Woch. Pg. 1880.
- ABDERHALDEN EMIL UND SCHIFF ERWIN 1913 Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Spezifitaet der Abwehrfermente. Das Verhalten des Blutserums schwangerer Kaninchen gegenueber verschiedenen Organen. Muench. Med Woch. pg. 1123.
- ABDERHALDEN EMIL UND WEIL 1913 Beitrag zur Kenntniss der Fehlerquellen des Dialysierverfahrens bei serologischen Untersuchungen. Ueber den Einfluss des Blutgehaltes der Organe. Muench. Med. Woch. N. 31 Pg. 1703.
- ENGELHORN 1913 Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft. Muench. Med. Woch. N. 11, pg. 587.
- FAUSER D 1913 Weitere Untersuchungsergebnisse auf Grund der Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Deut. Med Woch. pg. 304-306.
- FAUSER D 1913 Zur Frage des Vorhandenseins spezifischer Schutzfermente im Serum von geisteskranken. Muench. Med. Woch. pg. 584-586.
- FREUND L UND BRAHM C. 1913 Die Schwangerschaftsdiagnose mittelst der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Muench Med. Woch. N. 13, pg. 685-690.
- GOUDSMIT M. E. 1913 Zur Technik des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens, Muench Med. Woch. pg. 1775.
- HEILNER L UND PETRI T. 1913 Ueber kuenstlich herbeigefuehrte und natuerlich vorkommende Bedingungen zur Erzeugung der Abderhaldenschen Reaktion und ihre Deutung. Muench. Med Woch. N. 28, pg. 1530-1532.

- HERMANN 1913 Zur Verwertung der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion. Muench Med. Woch. N. 17, pg. 915.
- JONAS D. W. 1913 Beitrage zur klinischen Verwendbarkeit der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion. (Dialysierverfahrens) Deut. Med. Woch. N. 23 pg. 1099-1100.
- LAMPE 1913 Zur Technik der Bereitung der Organe fuer das Abderhaldensche Dialysierverfahren. Muench, Med. Woch., pg. 2331-2332.
- MACCABRUNI FRANCESCO 1913 Ueber die Verwendbarkeit der Abderhaldenschen Reaktionen bei der Serumdiagnose der Schwangerschaft. Muench. Med. Woch. N. 23 pg. 1259-1260.
- MAYER 1913 Ueber die Spezifitaet der Abderhaldenschen Abwehrfermente. Muench. Med. Woch. N. 52, pg. 2906-2907.
- MICHAELIS PROF. DR. L. 1914 Die Abderhaldensche Schwangererschaftsdiagnose Deut. Med. Woch. N. 7 Pg. 316.
- NAUMANN 1913 Experimentelle Beitrage zum Schwangerschaftsnachweis mittelst des Dialysierverfahrens nach Abderhalden. Deut. Med. Woch. N. 43, pg. 2086-2088.
- OELLER H. UND STEPHAN R. 1913 Technische Neuerungen zur Dialysiermethodik. Deut. Med. Woch. N. 51 pg. 2505-2507.
- SCHIFF. E. 1913 Ist das Dialysierverfahren Abderhaldens differentiel verwertbar? Muench Med. Woch. N. 22, pg. 1197-1198.
- SCHLIMPERT UND HENDRY 1913 Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion. Muench Med. Woch. N 13 Pg. 681.
- STANGE 1913 Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft, Muench Med. Woch., N. 20, pg. 1084.
- TSCUDNOWSKY 1913 Zur Frage den Nachweis der Abwehrfermente mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens nach Abderhalden bei Schwangerschaft und gynaekologischen Erkrankungen. Muench Med. Woch. N. 41, pg. 2282-2283.
- ZDISLAW STEISING 1913 Ueber die Natur der bei der Abderhaldenschen Reaktion wirksamen Fermentes. Muench. Med. Woch, N. 28, pg. 1535-1536.

